

1例注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致过敏性休克死亡的病例分析

A case report of fatal anaphylactic shock induced by cefoperazone – sulbactam sodium for injection

梁冠华^{1,2}, 钟广滨³, 刘畅⁴,
闫美兴⁴, 莫晓媚^{1,4}

(1. 山东第二医科大学, 山东 潍坊 261000; 2. 安丘市人民医院, 山东 潍坊 262100; 3. 中国海洋大学 医药学院, 山东 青岛 266001; 4. 青岛大学 附属妇女儿童医院, 山东 青岛 266034)

LIANG Guan – hua^{1,2},
ZHONG Guang – bin³,
LIU Chang⁴, YAN Mei – xing⁴,
MO Xiao – mei^{1,4}

(1. Shandong Second Medical University, Weifang 261000, Shandong Province, China; 2. Anqiu People's Hospital, Weifang 262100, Shandong Province, China; 3. College of Medical, Ocean University of China, Qingdao 266001, Shandong Province, China; 4. Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao 266034, Shandong Province, China)

基金项目: 中国药学会科技开发中心基金资助项目 (CMEI2022KPYJ001106); 山东省药品不良反应监测中心项目 (药品 2024SDADR054)

作者简介: 梁冠华(1996-), 女, 主管药师, 主要从事临床药学相关的工作和研究

通信作者: 莫晓媚, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (0532)68661375
E – mail: mxmryl@126.com

摘要: 1例76岁患者, 女性, 因肺部感染和支气管扩张伴感染2次就诊。第一次因肺部感染入住呼吸内科, 接受注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠及其他平喘药物治疗11d后病情缓解出院, 期间无药物不良反应发生。第二次因支气管扩张伴感染首诊急诊科, 急诊科医生给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注, 13min后患者出现面色青紫、大汗等症状, 经积极抢救后病情缓解转入重症监护室(ICU), 急诊科医生未能识别患者疑似注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的药物不良反应, 未将本次疑似药物不良反应情况记录到病历中。ICU医生给予美罗培南抗感染及止咳平喘等对症治疗11d后, 病情平稳, 转入呼吸内科。呼吸内科医生因患者病情缓解进行抗菌药物降级, 给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注, 19min后患者出现呼吸困难、大汗和全身不适等症状, 随后意识丧失、呼吸心跳停止, 经抢救无效于2d后死亡。本案例提醒医务人员应注意药品致敏期可持续数天至数月, 既往用药未出现药物不良反应并不能完全排除后续用药的风险。超敏反应的识别至关重要, 需提高医务人员对药物不良反应的警觉性。应提高对药物不良反应记录及转科交接工作的重视, 以确保患者用药安全。

关键词: 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠; 过敏性休克; 药物不良反应; 死亡; 药物致敏期

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.16.017

中图分类号: R978.12 文献标志码: B

文章编号: 1001-6821(2025)16-2346-05

Abstract: A 76 years old female patient was hospitalized twice for pulmonary infection and bronchiectasis with infection. During her first admission to the respiratory department for pulmonary infection, she received intravenous cefoperazone sodium/sulbactam sodium combined with bronchodilators for 11 days and was discharged following clinical improvement, with no documented adverse drug reactions (ADRs). During her second presentation to the emergency department for bronchiectasis exacerbation, the patient developed cyanosis and profuse sweating 13 minutes after intravenous cefoperazone/sulbactam administration. Despite successful resuscitation and subsequent transfer to the intensive care unit (ICU), emergency physicians failed to recognize this event as a suspected drug hypersensitivity reaction or document it in the medical records. After 11 days of meropenem therapy and symptomatic management in the ICU, she was transferred back to the respiratory department. Respiratory physicians initiated antibiotic de-escalation by readministering cefoperazone/sulbactam, which precipitated

respiratory distress, profuse sweating and systemic discomfort within 19 minutes, followed by loss of consciousness and cardiopulmonary arrest. The patient died after 48 hours of unsuccessful resuscitation. This case serves as a reminder that the sensitization period for drugs can persist from several days to several months. The absence of ADRs with previous use does not entirely preclude the risk of subsequent administration. The recognition of hypersensitivity is critical, necessitating enhanced vigilance among healthcare professionals regarding ADRs. The documentation of ADRs and handover procedures during transfers between departments should not be overlooked to ensure medication safety.

Key words: cefoperazone sulbutam for injection; anaphylactic shock; adverse drug reaction; mortality; drug sensitization period

头孢哌酮钠舒巴坦钠作为头孢哌酮与舒巴坦的复合制剂,因协同抗菌作用显著,广泛用于中重度感染治疗,尤其在多重耐药菌感染中疗效明确^[1-3]。但其临床应用中存在多种药物不良反应,包括过敏性休克等严重药物不良反应,研究表明其严重过敏反应发生率为0.88%,且过敏史是重要风险因素^[4-5]。临床中,既往用药无药物不良反应不能排除后续风险,且药物不良反应识别不足、记录及转科交接疏漏可能危及患者生命安全。本文通过分析1例因该药致过敏性休克死亡的案例,结合诺氏评估量表验证^[6],旨在探讨此类严重药物不良反应的发生机制与防范措施,为临床用药安全提供参考。

1 病例资料

1.1 主要症状

患者女,76岁,农民,因“咳嗽10余天,喘憋2天”于2023年1月23日至某三级医院急诊科就诊。患者10余天前无明显诱因出现咳嗽、咳痰,无头晕、头痛,无发热,无胸痛,偶有胸闷、憋气,伴心慌、乏力,无腹痛,无尿频、尿急、尿痛。就诊前2d喘憋明显加重,不能平卧,伴乏力、出汗。患者既往有“2型糖尿病”病史10余年,口服“沙格列汀”,每日1片,“拜糖平”1片,每日3次,血糖控制一般;有“高血压病”病史6~7年,最高血压180/100 mmHg,口服“缬沙坦”80 mg,每日1次,“氨氯地平”5 mg,每日2次;“冠心病,窦性心动过速”病史3~4年,口服“地高辛”1/2片,每日1次;“帕金森病”病史5~6年,口服“美多巴”1/4片,每日3次。自诉有“青霉素、链霉素”药物过敏史,否认食物过敏史。患者曾因支气管扩张伴感染(重症感染)于2022年11月13日于同一医院治疗,住院期间应用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠11d,未发生药物不良反应。

1.2 主要化验指标

患者的C反应蛋白为115.02 mg·L⁻¹,白细胞计数为16.09×10⁹·L⁻¹,中性粒细胞百分比为80.2%,血糖为15.80 mmol·L⁻¹,氯为91 mmol·L⁻¹,pH为

7.33,剩余碱为10.7 mmol·L⁻¹,乳酸脱氢酶为253 U·L⁻¹,氧分压为71.9 mmHg,二氧化碳分压为73.8 mmHg,氨基末端-B型钠尿肽前体为516 pg·mL⁻¹,尿糖为2+,总胆红素为10.9 μmol·L⁻¹,直接胆红素为3.6 μmol·L⁻¹,间接胆红素为7.3 μmol·L⁻¹,总蛋白为75.6 g·L⁻¹,白蛋白为40.2 g·L⁻¹,球蛋白为35.4 g·L⁻¹,白球比为1.14,血清前白蛋白为6.6 mg·dL⁻¹,丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)为8 U·L⁻¹,天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)为10 U·L⁻¹,谷草/谷丙为1.25,γ-谷氨酰基转移酶为18 U·L⁻¹,碱性磷酸酶为90 U·L⁻¹,腺苷脱氨酶为23.15 U·L⁻¹,总胆汁酸<2.00 μmol·L⁻¹,肾小球滤过率为96.73 mL·min⁻¹,尿素为7.79 mmol·L⁻¹,肌酐为42 μmol·L⁻¹,尿酸为246 μmol·L⁻¹,β₂-微球蛋白为2.29 mg·L⁻¹,凝血酶原时间为15.25 s,凝血酶原活动度为62.87%,国际标准化比值为1.26,活化部分凝血活酶时间为29.91 s,凝血酶时间为11.04 s,纤维蛋白原为6.62 g·L⁻¹,血浆纤维蛋白降解产物为5.60 μg·mL⁻¹,抗凝血酶Ⅲ为92.70%,D-二聚体为1.07 mg·L⁻¹。胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)与2022年11月23日对比,提示双肺支气管扩张伴感染(较前无明显吸收);间质性肺病合并肺气肿;纵隔多发肿大淋巴结(稳定)。心脏超声检查示左室肥厚,主动脉瓣轻度返流,主动脉瓣退行性变,左室舒张功能减低。

1.3 入院诊断

喘憋原因待查、支气管哮喘急性发作、支气管扩张、糖尿病、高血压3级、冠心病、心功能不全、帕金森病、窦性心动过速、发热。

2 主要诊疗与用药过程

2.1 主要查体症状

体温37.5℃,血压182/88 mmHg,心率131 beats·min⁻¹,动脉血氧饱和度99%,神志清,精神差,双肺呼吸音粗,可闻及哮鸣音,心律齐,各瓣膜

听诊区未闻及杂音,腹软,无压痛及反跳痛,肝肾区无叩击痛;双下肢凹陷性水肿。

2.2 用药过程

急诊阶段(1月23日) 09:05 静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g,溶媒为0.9%氯化钠注射液 100 mL。09:18(用药后 13 min)出现面色青紫、大汗。立即停药,并给予注射用硝普钠 50 mg + 5%葡萄糖注射液 50 mL 微泵推注,咪达唑仑注射液 3 mg 静脉推注,重复 2 次,重酒石酸去甲肾上腺素注射液 10 mg + 0.9%氯化钠注射液 40 mL 微泵推注。

重症监护病房(intensive care unit, ICU)阶段(1月24日至2月3日) 注射用美罗培南 1 g q8 h 抗感染治疗;吸入用复方异丙托溴铵溶液 2.5 mL 雾化吸入 q8 h 平喘治疗;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg + 0.9%氯化钠注射液 10 mL *qd* 抗炎治疗;盐酸氨溴索注射液 30 mg *bid* 化痰治疗;基础病维持治疗使用多巴丝肼片 62.5 mg *tid*。

呼吸内科阶段(2月3日) 休克前合并使用多巴丝肼片 62.5 mg *tid*,双歧杆菌四联活菌片 1.5 g *tid*,桉柠蒎肠溶胶囊 0.3 g *tid*。19:48 静脉滴注注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3 g,溶媒为0.9%氯化钠注射液 100 mL。20:07(用药后 19 min)突发呼吸困难、大汗,血压降至 101/67 mmHg。随后给予地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静脉推注;盐酸肾上腺素注射液 1 mg 静脉推注,每 3~5 min 重复;盐酸多巴胺注射液 20 mg 静脉推注,后续 180 mg + 0.9%氯化钠注射液 50 mL 微泵维持;重酒石酸去甲肾上腺素 18 mg + 5%葡萄糖注射液 41 mL 静脉泵入(速率:0~2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)进行抢救。葡萄糖酸钙注射液 50 mL 静脉泵入(速率:0~30 $\text{mg} \cdot \text{h}^{-1}$),碳酸氢钠注射液 250 mL 静脉泵入(速率:250 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$),氯化钙注射液 1.5 g 静脉泵入(速率:10 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$),50%葡萄糖 100 mL + 10%葡萄糖 100 mL 静脉泵入(速率:50 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$)纠正内环境紊乱。其他支持治疗包括氨茶碱注射液 0.5 g + 0.9%氯化钠注射液 48 mL 静脉泵入(速率:4 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$),人胰岛素 5 IU + 0.9%氯化钠注射液 50 mL 静脉泵入(速率:0~12 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$),垂体后叶素 30 IU + 0.9%氯化钠注射液 25 mL 静脉泵入(速率:0~10 $\text{mL} \cdot \text{h}^{-1}$)。

2.3 治疗前后化验指标变化

首次给药前基线状态 未行系统性实验室检测(急诊未采血)。

首次给药后 13 min(2023-01-23,09:18) 动脉血气示呼吸性酸中毒(pH 7.33,氧分压 71.9 mmHg,

二氧化碳分压 73.8 mmHg)。白细胞计数 $16.09 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,中性粒细胞比例 80.2%,C-反应蛋白 $115.02 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,嗜酸性粒细胞比例 0.4%。

ICU 治疗末期(2023-02-03 转科前) 白细胞计数降至 $12.99 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,C-反应蛋白降至 $15.82 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。嗜酸性粒细胞比例升至 2.6%。ALT 为 $17 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST 为 $13 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酸酐为 $32 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。凝血酶原时间为 12.33 s,纤维蛋白原为 $3.86 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,D-二聚体为 $1.02 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血气 pH 为 7.49,氧分压为 73 mmHg。

二次给药发生药物不良反应后(2023-02-03, 20:07) 嗜酸性粒细胞比例进一步升至 3.0%。血压降至 101/67 mmHg,血糖为 $17.00 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血钾为 $7.30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,提示严重高钾血症。ALT 为 $1042 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST 为 $1348 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,提示肝功能异常,肌钙蛋白 I 为 $27.45 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,提示心肌功能异常。凝血酶原时间为 35.62 s,显著延长,活化部分凝血活酶时间 > 200.00 s,纤维蛋白原为 $0.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,D-二聚体 > $40.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。血红蛋白为 $90 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板为 $94 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 。

临终期(2023-02-04) ALT 为 $2205 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST 为 $6118 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$,肌酸酐 < $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钾为 $15.10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血钙为 $2.61 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血红蛋白为 $18 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,提示重度贫血,血小板为 $40 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$,红细胞压积为 6.8%。

3 讨论

本例患者于 2023 年 1 月 23 日在院期间,因支气管扩张伴感染,急诊科医生给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注,13 min 后患者出现面色青紫、大汗等症状,急诊科医生因未能识别患者疑似出现注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠的药物不良反应,因而未将本次疑似药物不良反应情况记录到病历中。在 ICU 经积极治疗后,患者病情好转,于 2 月 3 日转入呼吸内科继续治疗,呼吸内科医师考虑到患者病情缓解进行抗菌药物降阶梯治疗,再次给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠静脉滴注。患者在用药 19 min 后出现呼吸困难伴大汗、血压下降等症状。患者药物不良反应的发生与应用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠具有时间相关性,使用诺氏药物不良反应评估量表^[6]进行评分得分 9 分,见表 1,评价结果为“肯定”,考虑为注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠导致的过敏性休克。

实验室指标动态变化进一步支持该结论,嗜酸性粒细胞比例从首次反应时的 0.4% 升至 ICU 治疗期的 2.6%,并于二次休克时达到 3.0%,呈现进行性升高

表 1 用诺氏药物不良反应评估量表对患者本次药物不良反应进行评估

Table 1 The adverse drug reactions (ADR) of the patients were evaluated with the Naranjo's ADR assessment scale

Questions	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	1	0	0	1
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was given?	2	-1	0	2
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was given?	1	0	0	1
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	2	-1	0	2
5. Are there alternative causes that could have caused the reaction?	-1	1	0	1
6. Did the reaction reappear when a placebo was given??	-1	1	0	0
7. Was the drug detected in any body fluid in toxic concentrations?	1	0	0	0
8. Was the reaction more severe when the dose was increased / increasing, or less severe when the dose was decreased?	1	0	0	0
9. Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?	1	0	0	1
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	1	0	0	1

Total score:9

趋势,符合免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导超敏反应的免疫激活特征;二次用药 19 min 内出现凝血功能崩溃 (纤维蛋白原 $<0.25 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, D-二聚体 $>40 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$), 满足国际血栓与止血学会 (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 显性弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 的诊断标准^[7], 提示过敏性休克诱发弥散性血管内凝血;终末期多器官衰竭 (天冬氨酸氨基转移酶为 $6118 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、肌酸酐 $<10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、血红蛋白为 $18 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 为不可逆性休克的终末表现。

刘宪军等^[8]研究表明,注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠致药物不良反应可累及多个系统和器官,主要为皮肤及其附件、血液系统、胃肠系统、肝胆系统及全身性损害,且多数药物不良反应出现在用药后 30 min 内。本药的主要药物不良反应包括腹泻、皮疹、发热、过敏反应、严重结肠炎、间质性肺炎或肺浸润、严重皮肤反应等。在过敏反应方面,一项纳入 31 684 例次用药患者的研究中,共发现了 28 例严重过敏反应,发生率为 0.88%,且过敏史和风湿免疫疾病为导致严重过敏反应的影响因素^[5]。药品说明书提示,该药在上市后已有休克、过敏性休克/类过敏反应情况发生。过敏性休克是严重的过敏反应,因其发生迅速、反应剧烈,若处理不及时可能会危及生命。绝大多过敏性休克是由 IgE 介导的,属于 I 型超敏反应,是速发型超敏反应,严重时可导致患者死亡。I 型超敏反应主要包括致敏和激发 2 个阶段,在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面含有大量高亲和力 IgE 受体 (FcεR1, FcεR1), 当抗原初次进入机体后,初次应答产生的 IgE 抗体与细胞膜表面 FcεR1 高亲和力的结合,使细胞处于致敏状态,待机体再次接触相同抗原时,抗原与细胞膜表面的 IgE 抗体结合,致使相邻的 FcεR

I 发生桥连,引发肥大细胞和嗜碱性粒细胞发生脱颗粒,释放生物活性介质从而引起一系列的超敏反应^[9]。一般认为,头孢哌酮 R1 侧链是主要抗原决定簇,在生产过程中混入蛋白质、杂质与头孢菌素的降解物,具有抗原性,容易引起过敏反应^[10]。头孢哌酮属于头孢菌素,头孢菌素和青霉素同属 β-内酰胺类抗生素,2 者之间存在一定的交叉过敏反应,尽管导致交叉过敏反应发生的可能机制是 2 者侧链结构的相似性,而非 β-内酰胺环本身^[11],但对于既往有青霉素或头孢菌素过敏史的患者,医护人员在用药时仍须格外谨慎。

本例患者 2022 年 11 月入院期间曾使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 11 d,无明显不适,再次入院使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠时发生超敏反应。发生药物不良反应的可能原因为首次用药后注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠诱导机体处于致敏状态,机体产生致敏的肥大细胞或嗜碱性粒细胞,再次接触注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠时,诱发肥大细胞或嗜碱性粒细胞脱颗粒,从而导致超敏反应的发生,致敏期可持续数天至数月^[12]。

从该患者的诊疗过程,我们可以总结出以下经验教训。首先,本例患者既往有“青霉素、链霉素”过敏史,医护人员在使用头孢菌素等药物时应更加密切监测是否发生药物不良反应,尽管该类药物首次接触时机体可能无明显过敏症状,但可能会处于致敏期,再次使用时仍有发生超敏反应的可能。其次,尽管过敏性休克的发生率低,但发生后若抢救不当会对患者生命产生严重威胁^[13]。医护人员应提高对过敏性休克等严重不良反应的辨别能力,对疑似药物不良反应及时做出判断并采取积极合理的抢救措施,以最大程度的减少严重药物不良反应

对患者造成的伤害。此外,医护人员对转科患者应当做好交接工作,了解患者用药史及过敏史,保障患者用药安全、有效。

参考文献:

- [1] 陈渊成,刘笑芬,卞星晨,等. 头孢哌酮/舒巴坦治疗临床感染的有效性和安全性:系统综述和荟萃分析[J]. 中国抗生素杂志,2022,47(10):1025—1037.
- [2] 许亚洲,石祥奎,曹加,等. 3种碳青霉烯类药物联合头孢哌酮舒巴坦钠对泛耐药鲍曼不动杆菌感染的PK/PD研究[J]. 中南药学,2023,21(11):3051—3057.
- [3] 刘强,骆贤,卢友喜. 头孢哌酮舒巴坦钠联合替加环素治疗ICU泛耐药鲍曼不动杆菌呼吸道感染的临床效果[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(17):61—62.
- [4] 梁瑶,钟超. 头孢哌酮舒巴坦致过敏性休克继发脑梗死1例[J]. 海峡药学,2020,32(8):222—224.
- [5] 栗啸阳,郭代红,刘思源,等. 31684例次头孢哌酮/舒巴坦钠致严重过敏反应发生情况及影响因素[J]. 临床药物治疗杂志,2021,19(1):54—57.
- [6] 郑飞跃,吴燕,饶跃峰. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志,2012,47(8):650—652.
- [7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. 中华血液学杂志,2012,33(11):978—979.
- [8] 刘宪军,付娜. 109例头孢哌酮舒巴坦钠不良反应报告分析[J]. 中国药物警戒,2014,11(6):355—357.
- [9] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社;2014:139—142.
- [10] 何云开,刘产明,曾晓辉. 头孢哌酮舒巴坦钠致喉头水肿及过敏性休克各1例[J]. 江苏药学与临床研究,2004,12(B11):76—76.
- [11] KISHIYAMA J L, ADELMAN D C. The cross-reactivity and immunology of beta lactam antibiotics. *Drug Saf*, 1994, 10(4):318—327.
- [12] 康莹. 1例第2次使用头孢哌酮舒巴坦钠致过敏性休克病人的抢救[J]. 全科护理,2021,19(13):1866—1868.
- [13] 张青霞,周柳君,李晓玲,等. 老年人头孢哌酮舒巴坦用药错误报告分析与建议[J]. 中国药物警戒,2023,20(5):574—578,582.

(收稿日期 2025-05-07)

· 科学文摘 ·

PARP 抑制剂他拉唑帕利与呼肠孤病毒协同诱导小鼠模型体内癌细胞杀伤和肿瘤控制

引自: KYULA - CURRIE J, *et al.* The PARP inhibitor talazoparib synergizes with reovirus to induce cancer killing and tumour control *in vivo* in mouse models[J]. *Nat Commun*, 2025,16(1):6299.

3型 Dearing 呼肠孤病毒(reovirus type 3 Dearing, RT3D)是一种双链 RNA 溶瘤病毒。为筛选潜在的 RT3D 药物-病毒增敏剂,本研究采用高通量药物筛选体系,发现 PARP-1 抑制剂他拉唑帕利为最优候选药物。RT3D 通过与维甲酸诱导基因 I (retinoic acid-induced gene-1, RIG-I) 相互作用并激活多聚 ADP 核糖聚合酶 1 [poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1], 进而介导外源性凋亡通路组分的 PAR 化修饰。采用药理或遗传学手段抑制 PARP-1 可消除该 PAR 化修饰,并增强外源性凋亡、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号传导和促炎性细胞死亡。在他拉唑帕利处理的 RT3D 感染细胞中,PARP-1 与 RIG-I 相互作用激活下游干扰素 β (Interferon- β , IFN- β) 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) 的产生,通过正反馈循环放大治疗效果。值得注意的是,非病毒性双链 RNA 疗法和 RIG-I 激动剂可模拟 RT3D-他拉唑帕利联用的效应。体内实验显示,RT3D/他拉唑帕利联合方案可完全控制小鼠移植瘤生长,并对肿瘤再攻击产生保护效应,同时伴随先天性与适应性免疫系统的激活。